

Znaczenie badania śródoperacyjnego w diagnostyce zmian w płucach i ocenie marginesu chirurgicznego oskrzela

Significance of frozen section investigation for pulmonary lesions and bronchial margins resection



Renata Langfort

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2007; 4 (3): 267–272

Streszczenie

Badanie śródoperacyjne jest jedną z trudniejszych procedur histopatologicznych, wymagającą dużego doświadczenia patologa oraz dobrej współpracy kliniczno-patologicznej. Głównymi wskazaniami do jego wykonania jest ustalenie obecności i charakteru zmiany, ocena marginesu chirurgicznej resekcji, wystarczalności pobranego materiału dla ustalenia rozpoznania histopatologicznego. W diagnostyce zmian w płucach dodatkowo wykorzystywane jest ono do oceny stopnia zaawansowania raka płuca, jak również w celu potwierdzenia wcześniejszej sugestii nowotworu, wysuniętej na podstawie biopsji cienko- lub gruboigłowej, bronchoskopii, gdy wynik histopatologiczny budzi jakiegokolwiek wątpliwości kliniczne. Większość rozpoznań śródoperacyjnych jest zgodna z wynikiem ostatecznym. Zdarzają się jednak badania odroczone, gdy rozpoznanie wymaga wykonania standardowych preparatów z blochków parafinowych, badania fałszywie ujemne, wynikające z pobrania wycinków z niewłaściwego miejsca lub z nieprawidłowej oceny mikroskopowej oraz fałszywie dodatnie, związane z błędem interpretacyjnym zmiany. Zrozumienie wskazań do wykonania badania śródoperacyjnego, jego możliwości diagnostycznych oraz trudności, jakie mogą być z nim związane, są ważnymi elementami ułatwiającymi współpracę między operującym chirurgiem i patologiem.

Słowa kluczowe: badanie śródoperacyjne, cytologia odbitkowa, zmiany w płucach, margines chirurgiczny oskrzela.

Abstract

The frozen section (FS) examination is one of the most difficult histopathological procedures. It requires a lot of experience from the pathologist and good cooperation between surgeon and pathologist. The main reasons for performing FS are: to establish the presence and nature of a lesion, to determine the adequacy of surgical resection margins, and to establish whether the tissue obtained contains enough diagnosable material for microscopic examination. Other indications pertaining to lung pathology and lung-related lesions include evaluation of lung cancer staging and a confirmation by tissue diagnosis of a specimen obtained previously by fine-needle aspiration, core-needle biopsy, or bronchoscopy, cytology or biopsy, especially when histopathological diagnosis raises clinical doubts. Most FS diagnoses are in accordance with the definitive results. A small number of FS are postponed and a final diagnosis is based on paraffin section. However, a false-negative or false-positive FS arising from incorrect diagnosis may happen. False-negative FS include both errors of sampling and errors of interpretation. False-positive FS include incorrect microscopic diagnosis of malignancy.

An understanding of indications for FS, diagnostic possibilities, limitations and difficulties of this procedure are a very important element of cooperation between the surgeon and surgical pathologist.

Key words: frozen section, touch imprint cytology, pulmonary lesions, bronchial surgical margin.

Adres do korespondencji: Renata Langfort, Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, tel. +48 22 431 22 57, faks +48 22 431 24 57, e-mail: r.langfort@igichp.edu.pl

Badanie śródoperacyjne – wskazania, zasady wykonania, trudności interpretacyjne

Badanie śródoperacyjne (tzw. *intra*) jest jedną z trudniejszych i niezwykle istotnych procedur histopatologicznych, wymagającą dużego doświadczenia lekarza patomorfologa oraz ogromnej wiedzy obejmującej nie tylko zagadnienia patologiczne, ale także znajomość problemów klinicznych. Związane jest z umiejętnością podejmowania szybkiej decyzji pod ogromną presją odpowiedzialności.

Podstawowymi wskazaniami do wykonania badania śródoperacyjnego są:

- 1) ustalenie obecności i charakteru zmiany;
- 2) ocena marginesu chirurgicznej resekcji;
- 3) ocena wartości diagnostycznej pobranego materiału

do dalszych rutynowych procedur, które pozwolą na ustalenie ostatecznego rozpoznania [1, 2].

Dla szybkiej i właściwej oceny materiału śródoperacyjnego ogromne znaczenie mają dokładne dane kliniczne, zawierające nie tylko informację, skąd został pobrany wycinek do badania, ale także dotyczące wieku pacjenta, towarzyszących schorzeń, przebytych chorób, zwłaszcza nowotworowych, leczenia, w tym szczególnie chemio- i radioterapii. Jeśli chory miał wcześniej wykonywaną diagnostykę histopatologiczną, mogącą mieć istotny związek z aktualnym schorzeniem, niezbędne jest dostarczenie preparatów histopatologicznych w celu porównania obrazu mikroskopowego poprzednio usuniętej zmiany z aktualnie operowaną.

W trudniejszych przypadkach przed planowanym zabiegiem wskazane jest przedyskutowanie przypadku w zespole obejmującym klinicystę, chirurga, radiologa i patologa [2].

Wykonanie badania śródoperacyjnego odbiega od standardowej metody histologicznej, wymagającej utrwalenia materiału i sporządzenia blozków parafinowych, co stanowi dodatkowy element zwiększający trudności interpretacyjne badania [1].

Pobrany chirurgicznie materiał, nieutrwalony, jest natychmiast przekazywany do pracowni patomorfologicznej. Po ocenie makroskopowej nadesłanego materiału, zawierającej jego dokładny opis, do diagnostyki mikroskopowej pobierany jest fragment tkankowy pochodzący z najbardziej reprezentatywnego miejsca lub, jeśli jest niewielki, w całości poddawany jest badaniu, które polega na zamrożeniu wycinków w niskiej temperaturze, a następnie skrawaniu w kriostacie i barwieniu hematoksyliną i eozyną. W badaniu śródoperacyjnym niezwykle istotny jest również czas, w jakim oczekujący zespół operujący otrzyma rozpoznanie. W ponad 90% przypadków dla pojedynczego skrawka czas upływający od momentu dostarczenia materiału do pracowni histopatologicznej, czyli do udzielenia ostatecznej odpowiedzi przez patologa, wynosi na ogół ok. 20 minut [1].

Przed wykonaniem mrożonych skrawków często wykonuje się preparaty cytologiczne, tzw. odbitkowe (*imprinty*). Połączenie obydwu metod zwiększa prawdopodobieństwo właściwego rozpoznania, obniżając ryzyko pomyłek diagnostycznych, zwłaszcza w przypadkach małych, drobnych wycinków, które proces zamrażania w znacznym

stopniu uszkadza, utrudniając właściwą interpretację mikroskopową. Ponadto śródoperacyjna diagnostyka cytologiczna wymaga mniej czasu na wykonanie preparatów w porównaniu z procesem mrożenia, pozwala na ogólną ocenę niezniszczonych niską temperaturą elementów komórkowych znajdujących się w rozmazach, ich składu i morfologii [1, 3].

Metoda ta jest szczególnie zalecana w badaniu węzłów chłonnych, zwłaszcza w przypadkach poszukiwania przerzutów, a przede wszystkim mikroprzerzutów. Umożliwia bowiem wykonanie odbitek cytologicznych z obydwu stron wycinka, a poprzez zachowanie nieuszkodzonych komórek na wykrycie nawet pojedynczych komórek nowotworowych, które w preparatach mrożonych mogą ulec trwałym zmianom lub zostać przeoczone [3, 4]. Przydatna jest również w diagnostyce guzów objętych rozległą martwicą, gdy zachowane utkanie nowotworowe stanowi znikomy procent. Natomiast w ocenie marginesów chirurgicznych, radykalności resekcji zdecydowanie korzystniejsze jest badanie wycinków poddanych technice mrożenia [4, 5].

Badanie śródoperacyjne może zostać odroczone albo ze względu na zbyt mały, niereprezentatywny wycinek nadesłany do oceny, który nie pozwala na ustalenie precyzyjnego rozpoznania, albo ze względu na konieczność wykonania badań dodatkowych, wymagających klasycznej procedury przeprowadzenia tkanki. W takiej sytuacji operujący chirurg musi podjąć decyzję, czy pobierze dodatkowy materiał i prześle do ponownego badania śródoperacyjnego czy kontynuuje zabieg bez konkluzyjnego rozpoznania mikroskopowego lub też może go zakończyć i oczekiwać na ostateczny wynik histopatologiczny (tab. I).

Badanie fałszywie ujemne dla nowotworu związane jest z:

- nieprawidłową oceną mikroskopową zmiany przez patologa (*error of interpretation*);
- brakiem diagnostycznej tkanki nowotworowej w materiale śródoperacyjnym, gdy wycinek został pobrany z niewłaściwego miejsca przez patologa, a zmiany nowotworowe znajdują się w pozostałym materiale badanym standardowo (*error of sampling*);
- brakiem diagnostycznej tkanki nowotworowej w badaniu śródoperacyjnym, a obecnością jej w materiale nadesłanym do ostatecznej oceny (*error of sampling*) [1, 2].

Tab. I. Badanie śródoperacyjne

zgodne	rozpoznanie z mrożonych skrawków pokrywa się z ostatecznym
odroczone	rozpoznanie wymaga dokładniejszej oceny mikroskopowej z preparatów utrwalonych lub niezbędne jest wykonanie barwień dodatkowych
fałszywie ujemne	<ul style="list-style-type: none"> • w wycinku pobranym do badania brak diagnostycznej tkanki nowotworowej, która jest obecna w pozostałym materiale (<i>error of sampling</i>) • nieprawidłowa ocena mikroskopowa zmiany przez patologa (<i>error of interpretation</i>)
fałszywie dodatnie	niewłaściwa interpretacja zmiany, błędne rozpoznanie nowotworu (<i>error of interpretation</i>)

Falszywie dodatnie badanie śródoperacyjne wynika z nieprawidłowej interpretacji zmiany (*error of interpretation*), co może być związane z nasilonymi zmianami artefaktycznymi w badanym wycinku, zgnieceniem komórek, imitującym naciek nowotworowy, ze zbyt małą wielkością materiału nadesłanego do badania, wreszcie z brakiem doświadczenia patologa [2].

Materiał nadesłany do badania śródoperacyjnego w następnym etapie poddawany jest klasycznej procedurze wymagającej utrwalenia tkanek, wykonania standardowych blozków parafinowych i preparatów mikroskopowych w celu ponownej oceny w planowym trybie diagnostycznym.

Patolog przystępujący do badania śródoperacyjnego, po wstępnej ocenie materiału, decyduje o wyborze metody. Może wykonać pełne badanie, obejmujące preparaty cytologiczne i histologiczne, lub poprzestać wyłącznie na ocenie makroskopowej nadesłanego materiału bądź tylko na diagnostyce cytologicznej, rezygnując z pobrania wycinków do mrożenia [4]. Niezależnie od metody wynik badania śródoperacyjnego musi być przekazany zespołowi operującemu w jak najkrótszym czasie, z zachowaniem precyzji podania danych chorego oraz oceniającego lekarza patologa. Jeśli odpowiedź jest udzielana telefonicznie, powinna zawierać nazwisko osoby wykonującej badanie i odbierającej wynik. Te same informacje są następnie przesyłane w formie pisemnej.

Badanie śródoperacyjne w diagnostyce chorób płuc

Wskazania do wykonania badania śródoperacyjnego w chorobach płuc są podobne jak wcześniej wymienione. Przede wszystkim jest ono stosowane w diagnostyce pojedynczej zmiany guzkowej, tzw. „cienia okrągłego”, w ocenie marginesu chirurgicznego, na ogół oskrzela, stopnia zaawansowania raka płuca, w oparciu o badanie węzłów chłonnych śródpiersia oraz wycinków pobranych ze zmiany lub zmian budzących podejrzenie ogniska satelitarnego lub przerzutu. Ponadto wykorzystywane jest również w celu potwierdzenia wcześniejszej sugestii nowotworu, wysuniętej na podstawie biopsji cienkoigłowej, gruboigłowej lub materiału uzyskanego z bronchoskopii, gdy rozpoznanie histologiczne budzi jakiegokolwiek wątpliwości kliniczne [2].

W ostatnich latach, w związku z rozpowszechnieniem coraz czulszych, dokładniejszych technik obrazowych, zdecydowanie zwiększa się wykrywalność małych ognisk, 1-centymetrowych i mniejszych – 2-, a nawet 1-milimetrowych, które wymagają weryfikacji histopatologicznej [2, 6].

Drobne zmiany zwykle przesyłane są do badania śródoperacyjnego w całości, o ile to możliwe z marginesem otaczającego miększu płuca, natomiast większe tylko we fragmencie.

W przypadkach tych podstawowym celem badania jest przede wszystkim różnicowanie między nowotworem łagodnym a złośliwym oraz z procesami nienowotworowymi, głównie zapalnymi, infekcyjnymi, ze zmianami ogniskowymi,

m.in. węzłami chłonnymi wewnątrzplucnymi. Czasami, zwłaszcza w rozrostach nowotworowych, konieczna jest także ocena marginesów chirurgicznych doszczętności zabiegu oraz ustosunkowanie się, czy guz jest pierwotny czy przerzutowy, co jest niezwykle trudne i nie zawsze możliwe bez wykonania barwień dodatkowych. W przypadkach, w których istnieje podejrzenie przerzutu, niezbędne są pełne informacje dotyczące przebytej choroby lub chorób onkologicznych pacjenta, ich rozpoznania histopatologicznego zawierającego określenie typu nowotworu, jego stopnia zróżnicowania i zaawansowania, radykalności wykonanego zabiegu, stosowanego leczenia uzupełniającego. Optymalną sytuacją jest porównanie preparatów mikroskopowych z wcześniej usuniętej zmiany/zmian z aktualnie operowaną. Istotne jest również doświadczenie patologa wykonującego badanie doraźne [2].

Podkreśla się pewne cechy mikroskopowe przemawiające za rakiem pierwotnym lub przerzutowym, jednak żadna z tych cech nie jest specyficzna i nie daje całkowitej pewności.

Przerzuty nowotworowe częściej bywają mnogie, dobrze ograniczone, nie zajmują opłucnej, nierzadko w znacznym procencie objęte są martwicą. W rozrostach pierwotnych na ogół stwierdza się centralne włóknienie z gromadzeniem złogów pyliczych, natomiast w guzach zlokalizowanych obwodowo naciekanie i wciągnięcie opłucnej. W badaniu mikroskopowym pierwotne raki gruczolowe charakteryzują się różnorodnym utkaniem, częściej wokół guza nowotworowego można znaleźć ogniska AAH, natomiast raki płaskonabłonkowe wykazują niższy stopień zróżnicowania histologicznego w stosunku do przerzutów o tym samym utkaniu [2, 7].

Rozrost wewnątrzoskrzelowy nowotworu nie wyklucza możliwości przerzutu, bowiem oskrzela mają dobrze rozwiniętą sieć naczyń limfatycznych i włosowatych, co sprzyja osadzeniu się komórek nowotworowych i powstawaniu wtórnych ognisk. Rzadziej do zajęcia ściany oskrzeli przez przerzuty dochodzi drogą przestrzeni powietrznych lub przez ciągłość [7]. Przerzuty wewnątrzoskrzelowe i wewnątrztchawicze stanowią, wg różnych danych, od 1% do 18% przypadków guzów płuca. Najczęściej przerzuty te pochodzą z raka piersi, jelita grubego, nerki czy czerniaka skóry. Ponad 1/3 przerzutów wewnątrzoskrzelowych związana jest z mięsakami tkanek miękkich [7].

Również źle zróżnicowane raki mogą być przyczyną trudności w różnicowaniu między zmianą pierwotną a przerzutową [2].

Niekiedy, mimo pełnych danych klinicznych, ustalenie pochodzenia guza wyłącznie na podstawie barwienia H+E skrawków mrożonych nie jest możliwe. Pomocne może okazać się wykonanie reakcji immunohistochemicznych. Najczęściej wykorzystywane jest przeciwciało TTF1 (*Thyroid Transcription Factor 1*), które w wielu przypadkach umożliwia zróżnicowanie między pierwotnym rakiem płuca, zwłaszcza gruczolowym, a przerzutem raka gruczolowego z innego narządu. Mimo że w diagnostyce pierwotnych raków płuca jest to badanie o wysokiej specyficzności i czułości,

należy pamiętać, że nie zawsze pozwala ono na podjęcie ostatecznej decyzji. Mało przydatne jest w rozpoznawaniu raków płaskonabłonkowych, jak również w przypadkach podejrzenia przerzutów raka tarczycy [8, 9]. Ponadto wykonanie reakcji immunohistochemicznych wydłuża czas oczekiwania na wynik badania śródoperacyjnego oraz podnosi jego koszty, które i tak są wysokie, bowiem jest to jedna z droższych procedur histopatologicznych.

Trafność rozpoznania mikroskopowego ogniskowych zmian w płucach zależy od ich wielkości. Skuteczność badania śródoperacyjnego dla guzków o średnicy 1 cm lub większych wynosi 100%, natomiast dla mniejszych niż 1 cm 86,9–94,1% [6]. Ze względu na trudności interpretacyjne, drobne wycinki, poniżej 5 mm, w zasadzie nie powinny być poddawane mrożeniu, nie tylko ze względu na uszkodzenie komórek, które są bardziej nasilone w małych skrawkach, ale również dlatego, że w niektórych przypadkach kryterium złośliwości jest arbitralnie przyjęta wielkość zmiany. Dotyczy to przede wszystkim różnicowania pomiędzy AAH (atypową gruczolakowatą hyperplazją pneumocytów – *atypical adenomatous hyperplasia*) a BAC (rakiem oskrzelikowo-pęcherzykowym – *bronchioloalveolar carcinoma*). Ogniska większe niż 5 mm uznawane są za rozrost o typie BAC [10]. Często wycinki mierzące 5–10 mm stanowią tzw. „szarą strefę”, niełatwą do jednoznacznego rozpoznania wyłącznie na podstawie atypii komórkowej, ocenianej w małym fragmencie tkankowym dodatkowo ze zmianami związanymi z procesem mrożenia, które w znacznym stopniu powoduje uszkodzenie komórek. Ponadto nie można z całą pewnością stwierdzić, czy proces nie jest rozleglejszy niż widoczny w materiale nadesłanym do badania doraźnego [6].

Problemy następcza również różnicowanie między BAC a reaktywnym rozrostem (*hyperplazją*) nabłonka pneumocytów typu 2, związanym z chorobami śródmiąższowymi, zapaleniami śródmiąższowymi i włóknieniem płuc, zmianami pojawiającymi się w przebiegu ostrego rozległego uszkodzenia pęcherzyków płucnych (DAD – *diffuse alveolar damage*) w wyniku ciężkich infekcji, zwłaszcza o podłożu wirusowym, po przebytej rtg.-terapii czy chemioterapii. Diagnostyka zmian odczynowych pneumocytów jest jednym z trudniejszych problemów i często ustalenie właściwego rozpoznania wymaga przebadania wielu wycinków, pobranych z różnych miejsc, korelacji z danymi klinicznymi i obrazem radiologicznym. W wątpliwych sytuacjach, aby uniknąć błędnej oceny, która mogłaby mieć istotne konsekwencje dla chorego, korzystniejsze jest odroczenie badania z sugestią „rozrost pneumocytów z cechami atypii” albo rozważenie pobrania dodatkowego materiału do badania śródoperacyjnego [6].

Podobne trudności związane są z odróżnieniem rozrostu komórek neuroendokrynnych określanego mianem *tumorlet* od rakowiaka, w którym kryterium rozpoznania jest również arbitralnie ustalona wielkość zmiany. Ogniska większe od 5 mm uznawane są za rakowiaki. Czasami, gdy mają graniczną wielkość lub są nieco rozleglejsze, używana jest nazwa *tumorlet/rakowiak* [10]. Niekiedy, zwłaszcza w przypadkach oceny małych wycinków, wymagają różni-

cowania przede wszystkim z rakiem drobnokomórkowym, chłoniakami oraz przewlekłymi naciekami zapalnymi złożonymi z komórek limfoidalnych. W wątpliwych przypadkach, gdy konieczne jest wykonanie reakcji immunohistochemicznych, badanie zostaje odroczone do czasu wykonania preparatów z blochków parafinowych.

Może zdarzyć się, że badanie śródoperacyjne nie przynosi ostatecznej odpowiedzi, a pozostały po mrożeniu materiał jest niewystarczający do dalszej oceny – nie pozwala na wykonanie barwień dodatkowych niezbędnych do ustalenia rozpoznania lub uległ skrojeniu w trakcie mrożenia, co uniemożliwia późniejszą diagnostykę immunohistochemiczną. Aby uniknąć podobnych trudności, drobne wycinki, mniejsze niż 5 mm lepiej pozostawić do utrwalenia i planowej oceny histopatologicznej z blochków parafinowych. Inną ewentualnością jest zwrócenie się do operatora z prośbą o nadesłanie większego fragmentu tkankowego, który mógłby zostać wykorzystany do dalszych badań [6].

Natomiast małe wycinki zwykle wystarczają do udzielenia informacji, czy materiał jest reprezentatywny i został pobrany z właściwego miejsca oraz, jeśli pochodzi z guza, do wykrycia komórek raka. W ostatnim przypadku doświadczonemu patologowi do ustalenia rozpoznania często wystarczy wyłącznie badanie cytologiczne (tzw. *imprinty*) [3].

Najczęstsze problemy w diagnostyce zmian ogniskowych dotyczą nie tylko wcześniej wspomnianego różnicowania między guzami pierwotnymi płuca a przerzutowymi czy AAH a BAC, ale także między nisko zróżnicowanymi rakami a rakami drobnokomórkowymi, rakami a chłoniakami, rakiem drobnokomórkowym, chłoniakiem a nienowotworowym rozrostem tkanki limfoidalnej, zmianami zapalnymi z rozrostem pneumocytów a rakiem gruczolakowym, zmianami zapalnymi z martwicą i metaplastją płaskonabłonkową nabłonka oskrzelowego a rakami niedrobnokomórkowymi, pomiędzy nowotworami łagodnymi nabłonkowymi, nienabłonkowymi a złośliwymi [2].

Gdy nie jest możliwe precyzyjne rozpoznanie, istotne jest przynajmniej określenie, czy proces jest łagodny czy złośliwy, drobnokomórkowy czy niedrobnokomórkowy, z ewentualną sugestią, czy nabłonkowy (rak) czy nie. Odpowiedź powinna zawierać informacje, które ułatwiłyby operującemu podjęcie decyzji o dalszym zabiegu, jego rozległości.

W przypadkach rozpoznania nisko zróżnicowanego nowotworu, zbudowanego z małych komórek, gdy nie można precyzyjnie określić jego typu, używane bywa określenie nowotwór drobnokomórkowy. W pojęciu tym mieszczą się zarówno raki z małych komórek, drobnokomórkowe, nisko zróżnicowane pierwotne płuca, przerzutowe, zwłaszcza rak zrazikowy piersi, a także grupa nowotworów nienabłonkowych, przede wszystkim chłoniaki z komórek B, głównie pierwotne płuca, pozawęzłowy strefy brzeżnej typu MALT (*marginal zone B-cell lymphoma of MALT type*), LYG (*Lymphomatoid granulomatosis; angiocentric immunoproliferative lesions*) oraz inne rozrosty limfoproliferacyjne, limfocytarne zapalenie śródmiąższowe oraz mięsaki, najczęściej Ewinga/PNET [2, 7]. Jeśli ma to znaczenie dla dalszego postępowania chirurgicznego, poza informacją o rozroście drobnokomórkowym

głokomórkowym, o ile to możliwe, należy zasugerować typ histologiczny zmiany lub przynajmniej określić jego ewentualną złośliwość. Zwykle w tych przypadkach badanie zostaje odroczone do czasu wykonania reakcji immunohistochemicznych ze skrawków parafinowych.

Rozpoznanie mikroskopowe rozrostu jasnokomórkowego jest najbardziej charakterystyczne dla przerzutów raka nerki, ale może być również wyrazem zwyrodnienia w obrębie pierwotnego, niedrobnokomórkowego raka płuca (zarówno gruczolowego, jak i płaskonabłonkowego oraz wielkomórkowego), elementem niektórych nowotworów przerzutowych, nabłonkowych, zwłaszcza raka kory nadnerczy, raka jajnika, trzonu macicy, raka z komórek wątrobowych, międzypłoniaka złośliwego, jak i mięsaków (*alveolar soft part sarcoma*). Może także odpowiadać rzadkim nowotworom łagodnym płuca (*sugar tumor*). Wreszcie pojawia się w procesach zapalnych, przeważnie związanych z obturacją światła oskrzeli i oskrzelików, wypełnieniem światła pęcherzyków jasnymi makrofagami, w lipidowym zapaleniu płuc, malakoplakii [2, 7].

Rozpoznanie zwykle nie następuje dużych trudności, o ile patolog dysponuje dokładnymi danymi klinicznymi. Jednak zdarza się, że nie udaje się sprecyzować rodzaju procesu chorobowego. Wówczas odpowiedź zawiera informację o rozroście jasnokomórkowym łagodnym lub złośliwym, z sugestią charakteru zmiany.

Rozrosty wrzecionowatokomórkowe obejmują postaci pierwotnych raków płuca, tzw. mięsakowate (*carcinoma sarcomatodes*), przede wszystkim raka pleomorficznego, wrzecionowatokomórkowego oraz rzadkie pierwotne mięsaki płuca lub przerzuty mięsaków do płuc, przerzuty postaci wrzecionowatokomórkowych czerniaka, a także nowotwory nienabłonkowe o niepewnym przebiegu, jak zlokalizowany guz włóknisty (*solitary fibrous tumor*) i łagodne (m.in. *neurilemmoma*, *neurofibroma*, *leiomyoma*) [2, 7]. Nie zawsze można ustalić nie tylko typ nowotworu, ale także jego ewentualną złośliwość w oparciu o jeden, losowo pobrany fragment tkankowy, gdyż zwykle rozpoznanie wymaga przebadania mikroskopowego wielu wycinków, wykonania barwień dodatkowych, przede wszystkim immunohistochemicznych, a w szczególnie trudnych przypadkach zastosowania technik specjalnych, badań cytogenetycznych czy FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*).

W sytuacjach gdy konieczne jest odroczenie badania do czasu wykonania barwień dodatkowych lub przebadania większej liczby wycinków, odpowiedź powinna zawierać informację o rozroście z komórek wrzecionowatych, nowotworowym, z określeniem obecności mikroskopowych cech świadczących o jego potencjalnej złośliwości, takich jak figury podziału, atypia komórkowa i pleomorfizm jądrowy, stopień jej nasilenia, istnienie martwicy i wylewów krwi.

Ocena śródoperacyjna marginesu chirurgicznego oskrzela

Diagnostyka marginesu chirurgicznego dotyczy przede wszystkim oskrzela, ale także opłucnej płucnej i ściennej. Wykorzystywana jest głównie w chorobach nowotworowych dla oceny jego doszczętności [2].

Fałszywie dodatnie i fałszywie negatywne rozpoznania marginesu resekcji stanowią, wg niektórych autorów, aż 41,7% [5]. Większość nieprawidłowych rozpoznań wynika z niewłaściwej oceny mikroskopowej zmian (*error of interpretation*) bądź z braku diagnostycznego materiału w badanym wycinku (*error of sampling*) [2, 5].

Największe trudności sprawia różnicowanie między naciekiem nisko zróżnicowanego raka, raka drobnokomórkowego z przewlekłymi zmianami zapalnymi lub odwrotnie, zwłaszcza gdy zmiany lokalizują się w tkance okołoskrzelowej. Problemy następuje również odróżnienie metaplasji płaskonabłonkowej nabłonka oskrzelowego od dysplazji i nacieku raka, głównie *in situ*, a także nowotworów wywodzących się z gruczołów błony śluzowej oskrzela, takich jak rak gruczolowo-torbielowaty (*carcinoma adenoides cysticum*) czy rak śluzowo-naskórkowy (*carcinoma mucoepidermale*) od prawidłowych zrazików gruczolowych oskrzela. Podobnie zmiany po rtg.-terapii, które powodują nasilone uszkodzenie nabłonka oskrzelowego, mogą sugerować rozrost nowotworowy [5].

Właściwe rozpoznanie ułatwia informacja o typie histologicznym zasadniczego guza.

Wykonanie badania śródoperacyjnego zalecane jest przede wszystkim w przypadkach nowotworów położonych centralnie, w oskrzelach oraz w guzach wywodzących się z gruczołów ślinowych, które zwykle zajmują duże oskrzela i szerzą się wzdłuż ich ściany, zajmując śluzówkę, nie powodując dostrzegalnych makroskopowo zmian [5].

Ocena makroskopowa marginesu oskrzela czasami jest trudna, zwłaszcza jeśli nowotwór szerzy się przez ciągłość, śródśluzówkowo lub powoduje zatory w naczyniach limfatycznych ściany oskrzela [5].

W wielu przypadkach nowotworów z gruczołów ślinowych, rakowiakach oskrzela, rakach *in situ*, rozciągających się proksymalnie od zasadniczej masy guza, w zatorach nowotworowych zajmujących naczynia limfatyczne i w chłoniakach margines oskrzelowy może wydawać się niezmienny. Natomiast w stanach zapalnych oskrzeli, zajmujących również tkankę okołoskrzelową, zwłaszcza z towarzyszącym włóknieniem, margines chirurgiczny często sprawia wrażenie zajętego przez rozrost nowotworowy [5]. Niektórzy oceniają częstość zajęcia marginesu oskrzela przez nowotwór nawet na 30,3% guzów centralnych [11]. Zależy to od typu histologicznego nowotworu. Raki płaskonabłonkowe wykazują większą tendencję do naciekania marginesu (proksymalnego) niż gruczolowe, gdyż szerzą się przede wszystkim przez ciągłość i zajmują błonę śluzową oskrzela. Natomiast raki gruczolowe na ogół naciekają tkanki okołoskrzelowe, również częściej powodują zatory nowotworowe w naczyniach limfatycznych śluzówki oskrzela. Optymalna długość marginesu oskrzela wynosi 1,5–2 cm. Dla raków gruczolowych powinien on być dłuższy i mieć co najmniej 2 cm, zaś dla raków płaskonabłonkowych wystarczający jest margines ok. 1,5 cm [5, 12]. Istnieją opinie, wg których bezpieczny margines wynosi 3 cm, niezależnie od typu histologicznego raka [5]. Guzy zlokalizowane w takiej odległości nie wymagają oceny mikroskopowej oskrzela

w trakcie badania śródoperacyjnego. Pojawiają się również zdania zalecające wykonywanie badania doraźnego w każdym przypadku raka oskrzela bądź tylko wówczas, gdy margines jest podejrzany makroskopowo lub znajduje się blisko guza [5, 13]. Zwłaszcza, że dodatni margines chirurgiczny stwierdza się w od 1,1% nawet do 17% badanych przypadków resekowanych nowotworów płuca. Wolny margines chirurgiczny, znajdujący się z dala od masy guza, daje mniejszą szansę wznowy nowotworu [5].

Widoczny mikroskopowo naciek nowotworowy, określany jako guz rezydualny (R1), może dotyczyć tylko błony śluzowej (naciek śródśluzówkowy) lub szerzy się pozaśluzówkowo, zajmując tkankę okołoskrzelową bądź powoduje zatory w naczyniach limfatycznych śluzówki oskrzela. Soorae i wsp. wyróżnili cztery typy zajęcia ściany oskrzela przez nowotwór: bezpośrednie naciekanie warstwy podśluzówkowej, raka *in situ*, istnienie zatorów w naczyniach limfatycznych śluzówki, naciekanie tkanki okołoskrzelowej (*peribronchium*) [14]. Natomiast Snijder i wsp. podzieliли guzy rezydualne na te, które występują w postaci raka *in situ*, naciekają błonę śluzową lub naciekają tkanki okołoskrzelowe [15]. Zdaniem autorów podział ten ma niezwykle istotne znaczenie ze względów rokowniczych, bowiem naciek zajmujący błonę śluzową lub tkanki okołoskrzelowe ma gorsze rokowanie w porównaniu z rakiem *in situ* [15]. Podobnego zdania są Massard i wsp., którzy uważają, że stwierdzenie raka *in situ* w ścianie oskrzela brzegu chirurgicznego nie ma wpływu na przeżycie, w przeciwieństwie do nacieku zajmującego tkankę okołoskrzelową [16]. Również stwierdzenie zatorów nowotworowych w naczyniach limfatycznych marginesu oskrzela jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo [5]. Natomiast Ghiribelli i wsp. nie zauważyli różnicy w długości przeżycia chorych z guzem rezydualnym (R1) w zależności od sposobu naciekania śluzówki oskrzela [13].

Niezależnie od wspomnianych różniących się opinii, w każdym przypadku zajęcia ściany oskrzela okolicy marginesu chirurgicznego przez nowotwór istotne jest dokładne określenie mikroskopowe jego lokalizacji.

Może się również zdarzyć, że w badaniu śródoperacyjnym nie stwierdza się nacieku raka, który widoczny jest w preparatach wykonywanych ze skrawków parafinowych. Sytuacja taka pojawia się przede wszystkim wówczas, gdy pobrany margines chirurgiczny znajdował się bardzo blisko guza. W trakcie opracowywania histologicznego wycinków, wykonywania kolejnych skrawków wąski margines niezajęty przez naciek ulega skrojeniu, ujawniając fragmenty zajęte przez naciek nowotworowy.

Zakończenie

Badanie śródoperacyjne jest badaniem kosztownym, stresującym i pracochłonnym, w związku z tym nie może służyć wyłącznie zaspokojeniu ciekawości operującego, jak również nie może zastępować innych procedur, które mogą być wykonane w standardowym trybie diagnostycznym.

Zdaniem Rosaia, podstawowe pytanie, które należy postawić przed podjęciem decyzji o planowanym badaniu śródoperacyjnym, brzmi: czy jego wynik w jakikolwiek sposób wpłynie na rodzaj i zakres wykonywanego zabiegu operacyjnego? Jeśli odpowiedź brzmi „nie”, to nie jest ono konieczne [1].

Zrozumienie wskazań do wykonania badania śródoperacyjnego, jego możliwości diagnostycznych oraz trudności, jakie mogą być z nim związane, są ważnymi elementami ułatwiającymi współpracę pomiędzy operującym chirurgiem a patologiem.

Piśmiennictwo

- Rosai J. Introduction. In: Rosai J (eds). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Mosby, 2004; 1-24.
- Sienko A, Allen TC, Zander DS, Cagle PT. Frozen section of lung specimens. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 1602-1609.
- Okubo K, Kato T, Hara A, Yoshimi N, Takeda K, Iwao F. Imprint cytology for detecting metastasis of lung cancer in mediastinal lymph nodes. Ann Thorac Surg 2004; 78: 1190-1193.
- Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR. General philosophy and principles of surgical pathology and cytopathology, including quality and malpractice issues. In: Silverberg SG (eds). Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th ed. Churchill Livingstone, 2006; 1-14.
- Maygarden SJ, Detterbeck FC, Funkhouser WK. Bronchial margins in lung cancer resection specimens: utility of frozen section and gross evaluation. Mod Pathol 2004; 17: 1080-1086.
- Marchevsky AM, Changsri C, Gupta I, Fuller C, Houck W, McKenna RJ Jr. Frozen section diagnoses of small pulmonary nodules: accuracy and clinical implications. Ann Thorac Surg 2004; 78: 1755-1759.
- Raab SS, Sturgis CD, Wick MR. Metastatic tumors in the lung: a practical approach to diagnosis. In: Leslie KO, Wick MR (eds). Practical pulmonary pathology. Churchill Livingstone, 2005; 603-648.
- Butcher DN, Goldstraw P, Ladas G, Dusmet ME, Sheppard MN, Nicholson AG. Thyroid transcription factor 1 immunohistochemistry as an intraoperative diagnostic tool at frozen section for distinction between primary and secondary lung tumors. Arch Pathol Lab Med 2006; 131: 582-587.
- Camilleri-Broet S, Alifano M, Morcos M, Comperat E, Magdeleinat P, Marmey B, Molina TJ, Régnard JF, Audouin J. Perioperative frozen section analysis of TTF-1 antigen expression. J Clin Pathol 2004; 57: 98-100.
- World Health Organization classification of tumours. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (eds). Lyon, 2004.
- Kara M, Dizbay Sak S, Orhan D, Kavukçu S. Proximal bronchial extension with special reference to tumor localization in non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20: 350-355.
- Kara M, Sak SD, Orhan D, Yavuzer S. Changing patterns of lung cancer; (3/4 in.) 1.9 cm; still a safe length for bronchial resection margin? Lung Cancer 2000; 30: 161-168.
- Ghiribelli C, Voltolini L, Paladini P, Luzzi L, Di Bisceglie M, Gotti G. Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16: 555-559.
- Soorae AS, Stevenson HM. Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 78: 175-180.
- Snijder RJ, Brutel de la Rivière A, Elbers HJ, van den Bosch JM. Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. Ann Thorac Surg 1998; 65: 212-216.
- Massard G, Doddoli C, Gasser B, Ducrocq X, Kessler R, Schumacher C, Jung GM, Wihlm JM. Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 17: 557-565.